

INFECCIONES EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

INFECTIONS IN LIVER CIRRHOSIS

Á. Giráldez-Gallego, M.P. Silva-Ruiz, C. Sendra-Fernández

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Las infecciones en la cirrosis tienen un notable impacto negativo en la evolución de la enfermedad hepática y se relacionan con la mayor parte de sus complicaciones. Los pacientes cirróticos presentan peculiaridades desde el punto de vista de la etiopatogenia (traslocación bacteriana), del tipo de infecciones (peritonitis bacteriana espontánea) y de los microorganismos clásicamente involucrados (bacterias Gram negativas), pero participan igualmente del riesgo creciente de infecciones por gérmenes multirresistentes. El lugar de adquisición de la infección (concepto íntimamente relacionado con la multirresistencia) tiene un efecto deletéreo muy importante en términos pronósticos. Para que el diagnóstico sea precoz debe tenerse un alto nivel de sospecha clínica, ayudándose de los marcadores inespecíficos de infección, que deben emplearse de forma juiciosa. El tratamiento empírico debe contemplar el tipo de infección, el aislamiento más frecuente y, fundamentalmente, el lugar de adquisición de la misma. La optimización de las estrategias de profilaxis antibiótica permitirá prevenir infecciones en pacientes con cirrosis avanzada o de alto riesgo, pero con menor responsabilidad en la génesis de resistencias bacterianas a nivel global.

Palabras clave: infección, cirrosis, gérmenes multirresistentes, acute-on-chronic liver failure, peritonitis bacteriana espontánea.

CORRESPONDENCIA

Álvaro Giráldez Gallego
giraldezg@hotmail.com

Abstract

Infections in cirrhosis have a significant negative impact on the development of liver disease and are associated with most of its complications. Cirrhotic patients show peculiarities from the point of view of etiology (bacterial translocation), the type of infections (spontaneous bacterial peritonitis) and typically involved microorganisms (Gram negative bacteria), and are also exposed to an increased risk of infections by multidrug-resistant germs. The place of acquisition of infection (closely related to the multidrug resistance concept) has a very important deleterious effect on prognosis terms. In order to have an early diagnosis, there should be a high level of clinical suspicion, together with non-specific markers of infection, which should be taken judiciously. Empiric treatment should include the type of infection, the most frequent isolation and the place of acquisition of infection. The optimization of antibiotic prophylaxis strategies will prevent infections in patients with advanced or high risk cirrhosis, having less responsibility in the genesis of global bacterial resistance.

Keywords: infection, cirrhosis, multiresistant pathogens, acute-on-chronic liver failure, spontaneous bacterial peritonitis.

Introducción

Las infecciones se relacionan de forma íntima con las complicaciones de la cirrosis hepática (hemorragia, encefalopatía, hiponatremia, insuficiencia renal y fallo hepático agudo sobre crónico) favoreciendo la progresión de la enfermedad y produciendo un impacto notable sobre la calidad de vida, sobre los costes sanitarios y, finalmente, sobre la mortalidad. Un sustancial porcentaje de los ingresos de los pacientes con cirrosis se debe a infecciones, siendo los gérmenes más frecuentes las bacterias Gram negativas (BGN) de origen entérico. No obstante, las infecciones por bacterias Gram positivas son cada vez más frecuentes, sobre todo en pacientes que adquieren la infección en régimen de

hospitalización. Recientemente, además, la aparición de gérmenes multirresistentes está suponiendo un problema creciente en muchos países, incluyendo los de nuestra área geográfica.

Un enfoque ideal para revertir esta problemática situación incluiría estrategias encaminadas a la administración preventiva de antibióticos, limitada a pacientes de alto riesgo, a la detección precoz de las infecciones, para anticipar el tratamiento y a un mejor conocimiento de los factores involucrados en su etiopatogenia.

Patogenia

A continuación se comentan de forma muy somera los principales factores etiopatogénicos diferenciadores implicados en la génesis de las infecciones en la cirrosis hepática¹.

Flora intestinal

En condiciones normales, la flora bacteriana está sometida a un estricto control inmune por parte del tejido linfoide asociado al intestino, que pretende evitar la traslocación bacteriana (TB), fenómeno que sucede con mucha menor frecuencia en pacientes sanos que en los pacientes con cirrosis (TB "patológica"). La flora intestinal tiene de forma recíproca efectos beneficiosos sobre el sistema inmune. Este equilibrio se puede romper por diferentes motivos, sobre todo en el sentido del sobrecrecimiento bacteriano, de origen multifactorial: supresión ácida, hipomotilidad, alteraciones biliares, disminución de péptidos con función antibiótica relacionados con la hipertensión portal, etc. Este sobrecrecimiento se relaciona con la TB y, a su vez, con el mayor riesgo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y es el fundamento para el empleo de profilaxis con antibióticos de nula absorción. También hay cambios cualitativos en la flora intestinal (disbacteriosis) cuyo papel en la producción de las infecciones en la cirrosis no está del todo establecido.

Disfunción de la barrera intestinal

Está demostrada una mayor permeabilidad de la barrera intestinal en la cirrosis, progresiva a medida que ésta avanza hacia la descompensación; los mecanismos involucrados son la pérdida de la función de las uniones intercelulares en los enterocitos así como la TB vía transcelular. En la cirrosis avanzada está comprometida la función defensiva de las células de Paneth así como otros mecanismos que actúan contra la TB (inmunoglobulina A, ácidos grasos biliares, proteínas con efecto "antibiótico" -Reg3g-). Una consecuencia directa de la disfunción de la barrera intestinal es el aumento del factor de necrosis tumoral -tumor necrosis factor (TNF)- alfa, hecho comúnmente observado en pacientes con cirrosis hepática etílica.

Factores genéticos

Las proteínas receptoras (de membrana e intracelulares) que interactúan con los microorganismos de la luz intestinal son capaces de reconocer proteínas características de distintas especies bacterianas. El más estudiado es NOD2 (receptor intracelular), cuyas variantes anómalas aumentan el riesgo de PBE; para TLR2 (receptor de membrana) sucede lo mismo pero con un efecto limitado a bacterias Gram positivas.

Disfunción inmune

En la cirrosis hay una situación progresiva de inmunodeficiencia que se desarrolla de forma paralela a un estatus constante de activación proinflamatoria (mediada fundamentalmente por citocinas de origen monocítico). El hiperesplenismo reduce la cantidad de células inmunes viables y eficaces (neutrófilos y linfocitos). La función fagocítica de los macrófagos está reducida y la capacidad de respuesta de los linfocitos T y B está limitada, así como la capacidad citotóxica de las células natural killer. El sistema reticuloendotelial hepático es disfuncionante y las colaterales portosistémicas producen una disminución de la capacidad de filtrado hepático de sustancias (bacterias y sus componentes) con efecto deletéreo. La síntesis hepática comprometida de factores (tipo complemento) también contribuye de forma negativa. La causa de la enfermedad hepática (por ejemplo, el alcohol) también puede contribuir a la situación de inmunosupresión. Así pues, la estimulación antigénica continua (TB) puede terminar dejando exhausta a la verdadera respuesta inmune eficaz, lo que constituye la teoría de la "parálisis inmune".

Consecuencias de la infección bacteriana

La infección bacteriana es una causa muy común de descompensación hepática. En algunos casos, la descompensación asociada a la infección se asocia a fallo hepático o extrahepático, hecho que se ha venido a denominar *acute-on-chronic liver failure* (ACLF)²: esta situación se ha asociado a una alta mortalidad a corto plazo. El grado de severidad del ACLF se define de forma diferenciada según el número de fallo de órganos y de la gravedad de los mismos³. La mortalidad descrita para el ACLF grado 1 fue del 22% y para el grado 3 del 77%. El desencadenante más común del ACLF fue la infección bacteriana (33%), sobre todo la neumonía o la PBE.

De forma muy resumida, los mecanismos por los que la infección bacteriana produce fallo orgánico podrían ser¹:

Inflamación

Las BGN y su lipopolisacárido (LPS), su principal producto, pueden producir una importante activación inmune que desencadena una serie de acontecimientos que resultan finalmente en daño tisular (a nivel hepático vía apoptosis y necrosis). Otras sustancias pueden producir, asimismo, muerte celular por daño molecular directo.

Fallo orgánico

En condiciones normales, existe una capacidad tisular innata de soportar el estado proinflamatorio constante desencadenado por la infección. Por ejemplo, el hígado sano produce un marcador que combate la apoptosis inducida por el LPS de las BGN, vía TNF: el nuclear factor- κ B. Esta vía es anómala en los pacientes con cirrosis. En otros órganos estas teorías u otras similares son aún meramente especulativas.

Fallo renal

El ejemplo clásico es al aumento de riesgo de síndrome hepatorenal (SHR) tipo 1 en los pacientes con PBE. En este caso,

el riesgo disminuye (aunque no desaparece) con el tratamiento antibiótico, de lo que se deduce que el mecanismo subyacente no es el daño tisular intrínseco desencadenado por la infección/inflamación sino un problema de tolerancia tisular o bien un trastorno hemodinámico -similar al que sucede en la sepsis-

Fallo cerebral

Las infecciones han demostrado ser inductoras de encefalopatía hepática por medio de su capacidad para generar edema cerebral.

Alteraciones de la coagulación

La coagulación intravascular diseminada (CID) es más frecuente en pacientes con ACLF inducido por infección que en aquellos con infección sin fallo de órganos. La conexión entre alteraciones de la coagulación y estado proinflamatorio es recíproca. La CID puede generar per se hipoxia tisular, vía trombosis en la microcirculación.

Hemorragia varicosa

La hemorragia es un factor de riesgo archiconocido de infección bacteriana; las evidencias de la asociación inversa (que la infección aumente el riesgo de hemorragia) no son tan contundentes.

Insuficiencia suprarrenal

Los pacientes con ACLF tienen, con una alta frecuencia, insuficiencia suprarrenal relativa (51-77%) y este fenómeno no es inocuo, dado que tiene impacto sobre otras complicaciones y un efecto negativo demostrado en la supervivencia. Su consecuencia es una disminución de la capacidad hormonal antiinflamatoria habitual que perpetúa el estatus proinflamatorio y sus consecuencias. La insuficiencia suprarrenal, por otra parte, no es exclusiva de pacientes con ACLF y, en el contexto de pacientes cirróticos no críticos, los estudios que han evaluado su significado pronóstico han mostrado resultados contradictorios.

Peculiaridades de los pacientes con cirrosis

Las infecciones en la cirrosis son un problema más importante que en la población general. Se ha documentado que constituyen una de las causas más frecuentes de ingreso: entre el 25 y el 35% de los pacientes cirróticos que ingresan en el hospital tienen una infección o bien la desarrollan durante su hospitalización⁴; este porcentaje es entre cuatro y cinco veces superior al de la población no cirrótica. Además, el impacto desfavorable de las infecciones es también mayor en los pacientes con enfermedades hepáticas: mayor morbilidad, riesgo de sepsis y mortalidad que en la población general⁵. Como ejemplo, la presencia de una infección aumenta la mortalidad de un cirrótico descompensado 3,8 veces y condiciona un riesgo de muerte del 30% al mes y del 63% al año⁶.

Las infecciones más frecuentes son la PBE y la infección del tracto urinario (ITU), seguidas por la neumonía, la celulitis y la bacteriemia⁷. Los gérmenes más habituales son enterobacterias y estreptococos no enterococos; en consecuencia, los antibióticos recomendados

para uso empírico son los betalactámicos y las quinolonas, por razones obvias. No obstante, se están comunicando cada vez con más frecuencia infecciones causadas por microorganismos atípicos; las principales causas son el abuso de antibióticos y las maniobras cada vez más invasivas a las que los pacientes con cirrosis hepática son sometidos⁸.

Bacterias multirresistentes (MR)

Se definen como aquellas resistentes a tres o más familias de antibióticos, incluyendo betalactámicos⁹. Las principales son: 1) enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), como *Escherichia coli*; 2) bacilos Gram negativos no fermentadores, como *Pseudomonas spp* y *Acinetobacter spp*; 3) *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM); y, 4) enterococos resistentes a vancomicina.

La frecuencia de estos gérmenes está aumentando no sólo en infecciones nosocomiales sino también en aquellas adquiridas en la comunidad. Estos microorganismos presentan una marcada capacidad para colonizar el tracto gastrointestinal (y otros lugares del cuerpo humano)¹⁰.

Para el caso concreto de la cirrosis hepática⁸, recientemente se ha comunicado también un aumento de la frecuencia de infecciones por gérmenes MR, sobre todo cuando son de adquisición nosocomial (23-39%) o relacionadas con los cuidados de la salud (14-41%), aunque pueden llegar hasta el 16% en las adquiridas en la comunidad¹¹. Los tipos de gérmenes MR aislados son un reflejo de la epidemiología local de cada región u hospital¹²: en el Sur de Europa las más frecuentes son las enterobacterias productoras de BLEE¹³ aunque anecdóticamente se han comunicado incluso especies de *Klebsiella* productoras de carbapenemasas.

Igualmente se ha demostrado que las infecciones de los pacientes con cirrosis adquiridas nosocomialmente son más graves y condicionan una mayor mortalidad hospitalaria que las relacionadas con los cuidados de la salud o aquellas adquiridas comunitariamente⁸. La posibilidad de que el germen aislado sea MR es, del mismo modo, mayor en las infecciones nosocomiales y supone, en sí mismo, un mayor riesgo de fracaso del tratamiento, de shock séptico y de mortalidad hospitalaria.

Diagnóstico

El hecho de que el diagnóstico sea precoz es crucial para optimizar el manejo y mejorar el pronóstico. La clínica de las infecciones en el cirrótico puede ser tenue e inespecífica por lo que es necesario un alto nivel de sospecha^{4,7}. Los pacientes ingresados descompensados deben ser considerados pacientes infectados en potencia y se debe realizar un completo despistaje microbiológico al ingreso y/o ante cualquier deterioro inesperado. Este asunto es especialmente importante en los pacientes en situación de riesgo de infecciones por bacterias MR⁹. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)¹⁴ se ha descrito en el 57-70% de los pacientes ingresados con cirrosis; este porcentaje puede, incluso, estar infraestimado, considerando la bradicardia inducida por betabloqueantes o las citopenias en sangre periférica secundarias al hipersplenismo. Por el contrario, los criterios de SIRS son poco

específicos y se ven artefactados por la circulación hiperdinámica o por el aumento de la frecuencia respiratoria -por la encefalopatía o la ascitis tensa-: pueden estar presentes en el 10-30% de los pacientes descompensados sin infección. Esta inespecificidad y falta de sensibilidad hacen muy complejo el diagnóstico de sepsis en estos casos y es evidente que hacen falta otros parámetros que nos sirvan de ayuda. En este sentido, los niveles persistentemente elevados de proteína C reactiva (PCR) se han mostrado adecuados predictores de la mortalidad a corto plazo¹⁵, en relación con la reacción inflamatoria sistémica secundaria a infección bacteriana y/o TB. Otras herramientas diagnósticas de utilidad se detallan a continuación.

Marcadores de disfunción de la barrera intestinal

Serían la endotoxina, el D-lactato, los peptidoglicanos y el ADN bacteriano; se han relacionado con el riesgo de hemorragia por varices y con mayor mortalidad pero no de forma inequívoca sólo con la infección. La calprotectina es, asimismo, un adecuado marcador de TB.

Marcadores de disfunción inmune

Los defectos funcionales de distintas líneas celulares involucradas en la inmunidad se han relacionado con mayor riesgo de infecciones y mayor mortalidad pero necesitan ser aún validados.

Marcadores de respuesta inflamatoria

La procalcitonina (ubicua) y la PCR (de síntesis hepática) son marcadores de infección muy útiles en la población general; ambos presentan el inconveniente de su escasa especificidad, al tratarse de reactantes de fase aguda. En pacientes cirróticos estas proteínas se mantienen constantes en su titulación en ausencia de infección pero aumentan menos que en la población general en respuesta a ésta: hasta un 14,8% de cirróticos con infección tienen un nivel de PCR menor de 10 ng/ml). Con esta limitación, su utilidad, como indicadores de infección (>10 ng/ml) y como marcadores pronósticos, se ha demostrado igualmente en pacientes cirróticos¹⁶: usando puntos de corte de 24,7 ng/ml para la PCR y de 0,49 ng/ml para la procalcitonina, el área bajo la curva fue del 81,1% y del 89%, respectivamente. La incorporación de la PCR y de la procalcitonina (o de ambos simultáneamente) a los algoritmos de manejo y toma de decisiones sobre antibioterapia empírica (sí en vigor en pacientes genéricos de las Unidades de Cuidados Intensivos) no es todavía extrapolable a los pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas: los cirróticos con infección ya resuelta pueden presentar niveles aún elevados de PCR hasta en el 62,5% de los casos.

Hay otros reactantes de fase aguda que proporcionan información sobre mortalidad pero cuyo valor como marcadores de infección en la cirrosis aún no está establecido de forma exacta. Quizá su principal papel actual sea el de acompañar a la PCR en casos de duda o en la construcción de algoritmos de toma de decisiones.

¿Cómo identificar mejor al patógeno?

Los ensayos moleculares basados en reacción en cadena de la polimerasa no sustituyen a los cultivos convencionales para la detección del patógeno en la PBE, por su complejidad, coste y otras limitaciones. La identificación de las resistencias en bacterias MR se puede hacer de forma más rápida en infecciones monobacterianas mediante el método Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time Of Flight (MALDI-TOF).

Tratamiento

Antibióticos

La precocidad en la instauración del tratamiento antibiótico es básica en cuanto a su impacto en la mortalidad¹⁷. La decisión sobre el tipo de tratamiento empírico debe basarse en el lugar de adquisición de la infección y en los datos epidemiológicos locales sobre el germen más frecuente en cada caso y las resistencias existentes. Las cefalosporinas de tercera generación son el mejor tratamiento para las infecciones comunitarias; por el contrario, esto no es aplicable para las infecciones nosocomiales o adquiridas en el contexto de los cuidados de la salud. El fracaso del tratamiento antibiótico empírico no sólo puede ser secundario a la existencia de resistencias; también puede deberse a un retraso en su instauración o a una elección inicial no adecuada. Si se produce el aislamiento microbiológico (esto sucede sólo en el 50% de los casos), la terapia debe guiarse según antibiograma, reduciendo así el riesgo emergente de resistencias polimicrobianas. La única situación en la que la duración del tratamiento ha sido estudiada ha sido la PBE¹⁸, en la que se estima que hay que tratar un mínimo de cinco días (son pocas las situaciones en las que la duración del tratamiento en una infección bacteriana se haya estudiado de forma tan precisa). Otra peculiaridad de la PBE es que está establecido que la eficacia del tratamiento empírico debe testarse mediante paracentesis de control a las 48 horas del diagnóstico, considerándose respuesta adecuada a la disminución del recuento de polimorfonucleares de un 25% con respecto al valor basal. Si no hay respuesta o ésta no es adecuada es obligado sustituir el antibiótico inicial.

Recomendaciones de tratamiento empírico

Esquemáticamente podríamos recomendar las siguientes pautas¹:

PBE, empiema bacteriano espontáneo o bacteriemia espontánea

- Cefotaxima, Ceftriaxona o Amoxicilina-Clavulánico en infecciones comunitarias.
- Piperacilina-Tazobactam (sólo en áreas con escaso riesgo de BLEE) en infecciones nosocomiales o Meropenem (en caso contrario) con o sin glucopéptidos (considerar riesgo de SARM). Si hay riesgo de enterococos resistentes a vancomicina, se debe usar Linezolid en vez de glucopéptidos.

ITU

- No complicadas, de la comunidad: Ciprofloxacino o Cotrimoxazol.

- Complicadas con sepsis, de la comunidad: Cefotaxima, Ceftriaxona o Amoxicilina-Clavulánico.

- No complicadas, nosocomiales: Nitrofurantoina o Fosfomicina.

- Complicadas con sepsis, nosocomiales: Piperacilina-Tazobactam (en áreas con escaso riesgo de BLEE) o Meropenem con o sin glucopéptidos (considerar riesgo de SARM). Si hay riesgo de enterococos resistentes a vancomicina, se debe usar Linezolid en vez de glucopéptidos.

Neumonía (en las guías genéricas al respecto, la cirrosis se considera una comorbilidad grave)

- De la comunidad: Amoxicilina-clavulánico o Ceftriaxona + macrólido o Levofloxacin o Moxifloxacin.

- Nosocomial: Piperacilina-Tazobactam (en ventilación mecánica, antibioterapia previa, portador nasal de *Staphylococcus aureus*) o Meropenem / Ceftazidima + Ciprofloxacino con o sin glucopéptidos (considerar riesgo de SARM). Si hay riesgo de enterococos resistentes a vancomicina, se debe usar Linezolid en vez de glucopéptidos.

Celulitis

- De la comunidad: Amoxicilina-clavulánico o Ceftriaxona + Oxacilina.

- Nosocomial: Meropenem / Ceftazidima (riesgo de *Pseudomonas spp*) + Oxacilina o glucopéptidos (considerar riesgo de SARM). Si hay riesgo de enterococos resistentes a vancomicina, se debe usar Linezolid en vez de glucopéptidos.

Albúmina

Mostró reducir el riesgo de SHR tipo 1 y de mortalidad secundaria en asociación con antibióticos en pacientes con PBE en situación basal de alto riesgo¹⁹ (no se demostró este efecto en pacientes con bilirrubina < 4 mg/dl y creatinina < 1 mg/dl)²⁰. La infusión de albúmina intravenosa (IV) en otro tipo de infecciones del cirrótico no ha demostrado de forma independiente una mejoría clara de la supervivencia²¹.

Manejo de la sepsis/shock séptico

En ausencia de datos propios en esta población, son aplicables los objetivos establecidos para esta situación en la población general sin cirrosis²²: resucitación protocolizada con volumen en menos de 6 horas con los siguientes objetivos: presión venosa central entre 8-12 mm Hg, diuresis horaria > 0,5 ml/Kg, normalización de los niveles de lactato y saturación de oxígeno en la vena cava superior > 70%). No está claro el nivel óptimo de presión arterial media que, en cualquier caso, debe ser superior al basal (si éste es conocido); una recomendación válida sería mantenerla por encima de 65 mm Hg. La resucitación con volumen y el uso de fármacos presores debe guiarse por las peculiaridades de la hemodinámica (general y renal) de los pacientes cirróticos y considerando el riesgo específico de inducir edema y sobrecarga de volumen. Los esteroides sólo están recomendados en el shock

séptico refractario en la población general pero los datos favorables que avalan su uso no han sido aún validados en población cirrótica con shock séptico²³.

Profilaxis

Su fundamento es reducir el riesgo de infecciones (de PBE sobre todo) mediante la descontaminación intestinal selectiva (de BGN, preservando la flora anaerobia) mediante antibióticos de nula absorción (Norfloxacino), pero no de forma universal sino sólo en los pacientes de alto riesgo¹⁸ (proteínas en líquido ascítico < 1,5 g/dl, hemorragia digestiva alta, cirrosis avanzada y episodio previo de PBE).

Hemorragia digestiva

La profilaxis antibiótica en esta situación reduce el riesgo de infección desde el 45-66% hasta el 10-20% y esto proporciona un mejor control de la hemorragia, disminuyendo el resangrado y la mortalidad. Si la función hepática está intacta la pauta recomendada es Norfloxacino 400 mg cada 12 horas durante 7 días. Si se dan dos de las siguientes cuatro circunstancias, ascitis, encefalopatía, desnutrición o ictericia, es más eficaz usar Ceftriaxona 1 g cada 24 horas IV (11% vs. 26%) siete días²⁴. La profilaxis se debe iniciar precozmente, idealmente incluso antes de la endoscopia o inmediatamente después. Si hay antecedentes de infección en los 3-6 meses anteriores por gérmenes productores de BLEE se debe considerar el uso de Nitrofurantoina oral o Ertapenem.

Profilaxis primaria

Se recomienda sólo en pacientes con ascitis de proteínas bajas (< 1,5 g/dl) con Child-Pugh mayor o igual a 9 puntos, con bilirrubina mayor o igual a 3 mg/dl y/o con fallo renal (creatinina mayor o igual de 1,2 mg/dl, urea mayor o igual de 25 mg/dl y/o sodio plasmático menor o igual de 130 mEq/l). La pauta recomendada es Norfloxacino 400 mg diarios de forma indefinida o hasta el trasplante; esta pauta demostró reducir el riesgo de PBE y de SHR y redujo la mortalidad a los 3 meses²⁵. La alternativa es Ciprofloxacino 500 mg diarios vía oral.

Profilaxis secundaria

Aquí la recomendación sí es universal²⁶ hasta el trasplante, muerte o resolución de la ascitis, cuando la enfermedad retorne a una fase compensada. La pauta recomendada es Norfloxacino 400 mg diarios.

Bacterias MR

La eficacia del Norfloxacino es sobre todo a expensas de las BGN, no de los Gram positivas. Su uso indiscriminado es, en parte, responsable del desarrollo de bacterias MR (su uso previo multiplica el riesgo por 2,7); además, la resistencia a quinolonas se asocia a resistencias a cotrimoxazol y a la producción de BLEE (cuatro veces más riesgo)²⁷.

La Rifaximina, también de nula absorción intestinal, se ha postulado como la alternativa al Norfloxacino en este escenario dado que su uso en prevención de encefalopatía no se ha asociado

al desarrollo de bacterias MR. Las ventajas de la Rifaximina son su escasa biodisponibilidad vía oral y su escasa actividad sobre la microflora intestinal²⁸. El aval para su uso en profilaxis de PBE es la escasa tasa de este tipo de infecciones en pacientes tratados con este fármaco en situación de prevención de encefalopatía hepática recurrente, aunque no se ha estudiado frente a Norfloxacino ni tampoco de forma específica para esta indicación. No se ha demostrado que aumente tampoco el riesgo de infecciones por *Clostridium difficile*.

Otras estrategias de prevención, no basadas en el uso de antibióticos de escasa absorción, francamente interesantes, quedan aún pendientes de ser exploradas.

Conclusiones

La incidencia y severidad de las infecciones en la cirrosis es mayor que en la población sin cirrosis, sobre todo con el creciente riesgo de infecciones por gérmenes MR, que condicionan un importante impacto en la mortalidad. El riesgo de desarrollar fallo orgánico es mayor en los pacientes con cirrosis y este fenómeno también tiene un marcado interés desde el punto de vista del pronóstico. El riesgo de SHR asociado a la PBE puede prevenirse con la adición de albúmina IV al tratamiento antibiótico. La profilaxis primaria de la PBE no debe ser generalizada sino limitada a pacientes de alto riesgo, con cirrosis avanzada. En el caso de la hemorragia digestiva la profilaxis con Ceftriaxona IV ha demostrado mejorar la supervivencia, al igual que el uso de Norfloxacino de forma mantenida en la profilaxis secundaria de PBE.

Bibliografía

- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310-1324.
- Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336-1348.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437.
- Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:S1-12.
- Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022-2033.
- Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1256.
- Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
- Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1552-1561.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-281.
- Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2011;35:736-755.
- Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:979-985.
- Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012;56:825-832.
- Cereto F, Herraz X, Moreno E, Andreu A, Vergara M, Fontanals D, et al. Role of host and bacterial virulence factors in *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:924-929.
- Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475-482.
- Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:1299-1304.
- Tsiakalos A, Karatzaferis A, Ziakas P, Hatzis G. Acute-phase proteins as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1538-1542.
- Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:2305-2315.
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-153.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
- Casas M, Soriano G, Ayala E, Guarner-Argente C, Ordas I, Merce J, et al. Intravenous albumin is not necessary in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis and low-risk mortality. *J Hepatol* 2007;46:591.
- Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759-765.

22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
23. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006;44:1288-1295.
24. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1456.
25. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
26. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
27. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1291-1298.
28. Koo HL, DuPont HL. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:17-25.